

Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost *versus* no boost trial

Jones HA, Antonini N, Hart AM i wsp.
J Clin Oncol 2009; 27: 4939-4947

Oceniono długookresowy wpływ cech patomorfologicznych i dodatkowej dawki 16 Gy na ryzyko miejscowego nawrotu u chorych na raka piersi w I i II stopniu zaawansowania, leczonych z oszczędzeniem piersi (BCT).

Chorzy i metody. W badaniu EORTC *boost vs no boost* chore poddane mikroskopowo doszczętnemu wycięciu guza, po zakończeniu radioterapii wiązką zewnętrzną były przydzielane losowo do otrzymania bądź nie dodatkowej dawki napromieniania w wysokości 16 Gy. Przeprowadzono centralny przegląd rozpoznai patomorfologicznych u 1616 chorych.

Wyniki. Dziesięcioletnie skumulowane ryzyko nawrotu miejscowego jako pierwszego miejsca niepowodzenia leczenia nie było uzależnione od obecności komórek nowotworowych w linii cięcia lub jej pobliżu, zarówno w przypadku raka inwazyjnego, jak i postaci wewnątrzprzewodowych, ocenianych w centralnym przeglądzie patologicznym (log-rank odpowiednio $p=0,45$ i $p=0,57$). W analizie wieloczynnikowej występowanie niskozróżnicowanego komponentu inwazyjnego ($p=0,026$; współczynnik ryzyka 1,67) oraz wiek młodszy niż 50 lat ($p<0,0001$; współczynnik ryzyka 2,38) wiązały się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu miejscowego. Dodatkowa dawka 16 Gy znamienne zmniejszała udział nawrotów miejscowych ($p=0,0006$; współczynnik ryzyka 0,47). Dla chorych w wieku poniżej 50 lat i dla chorych z niskozróżnicowanym rakiem inwazyjnym dodatkowa dawka napromieniania zmniejszała ryzyko nawrotu miejscowego odpowiednio z 19,4% do 11,4% ($p=0,0046$; współczynnik ryzyka 0,51) i z 18,9 do 8,6% ($p=0,01$; współczynnik ryzyka 0,42).

Wnioski. Młody wiek i niskie zróżnicowanie nowotworu inwazyjnego były głównymi czynnikami ryzyka nawrotu miejscowego. Stan marginesów chirurgicznych nie odgrywał istotnej roli. Dodatkowa dawka napromieniania w wysokości 16Gy znamienne zmniejszała negatywny rokowniczy wpływ młodego wieku i niskiego zróżnicowania histopatologicznego.

Cisplatin *versus* cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma

Perilongo G, Maibach R, Shafford E i wsp.
N Engl J Med 2009; 361: 1662-1670

Zastosowanie wyłącznie cisplatyny może być równie skuteczne jak połączenie cisplatyny z doksorubicyną w leczeniu przedoperacyjnym chorych na wątrobiaka zarodkowego o standardowym ryzyku charakteryzującym się zajęciem nie więcej niż trzech sektorów wątroby i poziomem alfafetoproteiny powyżej 100 ng/ml.

Metody. Do badania włączano dzieci poniżej 16. roku życia z rozpoznaniem wątrobiaka zarodkowego o standardowym ryzyku. Po podaniu jednego cyklu chemioterapii, zawierającego cisplatynę w dawce 80 mg/m² podawaną przez 24 godziny, chorych przydzielano losowo do leczenia z użyciem cisplatyny co 14 dni lub cisplatyny z doksorubicyną podawanych w trzech cyklach przed operacją i dwóch po operacji. Głównym punktem końcowym badania był udział doszczętnych zabiegów operacyjnych. Badanie zakładało brak pogorszenia wyników leczenia po zastosowaniu wyłącznej cisplatyny, definiowany jako mniej niż 10% różnica w udziale doszczętnych zabiegów operacyjnych.

Wyniki. Od czerwca 1998 r. do grudnia 2006 r. do leczenia wyłączną cisplatyną przydzielono 126 chorych, a do leczenia dwulekowego 129 chorych. Udział doszczętnych zabiegów wyniósł 95% i 93% odpowiednio dla leczenia wyłącznie cisplatyną i dla schematu cisplatyna z doksorubicyną w analizie zgodnej z intencją leczenia (różnica 1,4%; 95% przedział ufności od -4,1 do 7,0). Odsetki te wynosiły odpowiednio 99% i 95% w analizie zgodnej z zastosowanym protokołem. Trzyletnie przeżycia wolne od zdarzeń i przeżycia całkowite wynosiły odpowiednio dla leczenia wyłącznie cisplatyną 83% (95% przedział ufności od 77 do 90) i 95% (95% przedział ufności od 91 do 99) oraz dla leczenia dwoma lekami 85% (95% przedział ufności od 79 do 92) i 93% (95% przedział ufności od 88 do 98). Mediana czasu obserwacji wynosiła 46 miesięcy. Ostre działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia były znamienne częstsze w grupie leczonej z udziałem doksorubicyny w porównaniu do leczenia wyłącznie cisplatyną (odpowiednio 74,4% i 20,6%).

Wnioski. W porównaniu z zastosowaniem schematu opartego na doksorubicynie i cisplatynie leczenie wyłącznie cisplatyną prowadzi do podobnego odsetka doszczętnych zabiegów operacyjnych i przeżyć u dzieci chorych na wątrobiaka zarodkowego o standardowym ryzyku.

Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma

Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM

N Engl J Med 2009; 361: 1164-1172

Mutacje genów szlaku sygnałowego hedgehog, głównie genów PTCH1 (*patched homologue 1*) i SMO (*smoothened homologue*) często występują w nowotworach podstawnkomórkowych skóry. W badaniu I fazy oceniano bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę substancji GDC-0449, drobnocząsteczkowego inhibitora SMO oraz odpowiedzi na leczenie tą substancją u chorych na miejscowo zaawansowane bądź uogólnione raki podstawnkomórkowe skóry.

Metody. W badaniu klinicznym, do którego włączono 33 chorych na miejscowo zaawansowane bądź uogólnione raki podstawnkomórkowe skóry, podawano GDC-0449 w trzech różnych dawkach; 17 chorych otrzymywało go w dawce 150 mg dziennie, 15 chorych przyjmowało 270 mg dziennie i 1 chory przyjmował 540 mg. Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą kryteriów RECIST, badania przedmiotowego lub obu tych metod jednocześnie. Dokonano również oceny molekularnej guzów.

Wyniki. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 9,8 miesiący. U 18 spośród 33 chorych zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie GDC-0449, u 7 w ocenie RECIST, u 10 w badaniu przedmiotowym i u 1 w obu tych metodach. U dwojga chorych doszło do odpowiedzi całkowitej, a u 16 do częściowej. U pozostałych 15 chorych doszło do stabilizacji nowotworu (11 chorych) lub progresji (4 chorych). U 6 chorych zaobserwowano 8 przypadków działań niepożądanych 3. stopnia, które można było powiązać z podawaniem badanej substancji. Były to 4 przypadki zmęczenia, 2 hyponatremii, 1 przypadek skurczu mięśni oraz 1 przypadek migotania przedsionków. Jeden przypadek bezobjawowej hyponatremii w 4. stopniu nasilenia uznano za niepowiązany z podawaniem GDC-0449. Jeden chory wycofał się z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Wykazano obecność aktywności szlaku sygnałowego hedgehog w guzach, które odpowiadały na leczenie GDC-0449.

Wnioski. GDC-0449, doustna drobnocząsteczkowa substancja ukierunkowana na szlak sygnałowy hedgehog, wydaje się wykazywać aktywność przeciwnowotworową u chorych na miejscowo zaawansowane bądź uogólnione raki podstawnkomórkowe skóry.

Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S i wsp.

N Engl J Med 2009; 361: 947-957

Dotychczas przeprowadzone nierandomizowane badania kliniczne wskazują na skuteczność stosowania gefitynibu w pierwszej linii leczenia wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Metody. Do randomizowanego, otwartego badania III fazy włączono dotychczas nieleczonych chorych na zaawansowane postacie gruczolakoraków płuca, pochodzących z dalekowschodniej Azji, którzy wcześniej nie palili papierosów bądź palili ich mało. Chorych przydzielano losowo do leczenia z użyciem gefitynibu w dawce 250 mg dziennie (609 chorych) lub do chemioterapii składającej się z karboplatyny (AUC 5 lub 6) oraz paklitakselu w dawce 200 mg/m² (608 chorych). Głównym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji.

Wyniki. Odsetek jednorocznych przeżyć wolnych od progresji wynosił 24,9% i 6,7% odpowiednio dla leczenia z zastosowaniem gefitynibu i chemioterapii. Potwierdzono podstawowe założenie badania, że leczenie gefitynibem jest co najmniej tak skuteczne jak chemioterapii, a faktycznie wykazano, że jest ono skuteczniejsze od standardowej chemioterapii pod względem czasu do progresji w analizie zgodnej z intencją leczenia (współczynnik ryzyka dla progresji lub zgonu 0,74; 95% przedział ufności od 0,65 do 0,85; $p < 0,001$). W podgrupie 261 chorych, u których zaobserwowano obecność mutacji genu receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), czas do progresji u chorych leczonych gefitynibem był znamienne dłuższy niż u chorych otrzymujących chemioterapię (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,48; 95% przedział ufności od 0,36 do 0,64; $p < 0,001$). U 176 chorych, u których nie stwierdzono takich mutacji, czas do progresji był znamienne dłuższy wśród leczonych karboplatiną z paklitakselem (współczynnik ryzyka dla progresji lub zgonu 2,85; 95% przedział ufności od 2,05 do 3,98; $p < 0,001$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u chorych leczonych gefitynibem były: wysypka skórna (u 66,2% chorych) i biegunka (46,6%). W grupie otrzymującej chemioterapię najczęściej występowały objawy neurotoksyczności (69,9%), neutropenia (67,1%) i utrata włosów (58,4%).

Wnioski. Gefitynib jest skuteczniejszy od chemioterapii opartej na karboplatinie z paklitakselem w pierwszorazowym leczeniu chorych na gruczolakoraka płuca pochodzenia azjatyckiego, którzy w przeszłości nie palili papierosów. Obecność w guzie mutacji genu EGFR jest silnym czynnikiem predykcyjnym korzyści z leczenia gefitynibem.

MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer

Ji J, Shi J, Budhu A i wsp.

N Engl J Med 2009; 361: 1437-1447

Rak wątrobowokomórkowy jest częstym i agresywnym nowotworem, występującym głównie u mężczyzn. Ocenił profil ekspresji mikroRNA, czas przeżycia oraz odpowiedź na leczenie z użyciem interferonu alfa u kobiet i mężczyzn chorych na ten nowotwór.

Metody. Do analizy włączono łącznie 455 chorych z trzech niezależnych grup, poddanych doszczętniej resekcji nowotworu w latach 1999-2003. Badanie profilu ekspresji mikroRNA wykonano u 241 chorych celem określenia mikroRNA związanych z obecnością nowotworu oraz ich wpływu na czas przeżycia u kobiet i mężczyzn. Dodatkowo, dla potwierdzenia wiarygodności wyników, wykonano za pomocą techniki ilościowej łańcuchowej reakcji polimerazy z odwróconą transkryptazą pomiary ilości mikroRNA dla oceny związku z czasami przeżycia i odpowiedzią na leczenie z wykorzystaniem interferonu alfa u 214 chorych z dwóch niezależnych prospektywnych badań klinicznych, oceniających uzupełniające leczenie interferonem.

Wyniki. U chorych na raka wątrobowokomórkowego poziom ekspresji mikroRNA miR-26a oraz miR-26b w zdrowym miększu wątroby był wyższy u kobiet niż u mężczyzn. W komórkach guza stwierdzano niższą ekspresję miR-26 w porównaniu do tkanek nienowotworowych, co wskazuje na związek poziomu miR-26 z tego typu nowotworami. Ponadto nowotwory o obniżonej ekspresji miR-26 mają charakterystyczny wzór transkrypcyjny, a analiza sieci sygnałowych wykazuje, że aktywacja szlaku pomiędzy jądrowym kappa B a interleukiną 6. może odgrywać rolę w rozwoju nowotworu. Chorzy z niskim stężeniem miR-26 w guzie żyli krócej i jednocześnie lepiej odpowiadali na leczenie interferonem niż chorzy z wysokim stężeniem mikroRNA w guzie.

Wnioski. U chorych na raka wątrobowokomórkowego stężenie mikroRNA w komórkach wątroby jest różne u kobiet i mężczyzn. Wysokość stężenia miR-26 ma związek z czasem przeżycia i stopniem odpowiedzi na leczenie interferonem α .

Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F i wsp.

Lancet 2009; 374: 1331-38

Podawanie karboplatyny i paklitakselu co trzy tygodnie jest rutynowym postępowaniem w leczeniu zaawansowanych postaci raka jajnika. Próby wydłużenia czasu przeżycia chorych poprzez dodawanie innych leków do tego schematu zakończyły się niepowodzeniem. Postanowiono porównać typowy schemat karboplatyny z paklitakselem ze zintensyfikowanym cotygodniowym schematem podawania tych leków u kobiet chorych na zaawansowane postacie raka jajnika.

Metody. Do badania włączano chore na nabłonkowe postacie raka jajnika, jajowodu i jamy otrzewnowej w stopniach zaawansowania od II do IV. Miało ono charakter otwartego, randomizowanego badania III fazy, prowadzonego w 85 ośrodkach w Japonii. Chore losowo

przydzielano do leczenia sześcioma cyklami paklitakselu (180 mg/m^2 w trzygodzinnym dożylnym wlewie) z karboplatyną ($\text{AUC } 6 \text{ mg/ml/min.}$), podawanymi w 1. dniu cyklu co 3 tygodnie ($n=320$) lub do zintensyfikowanego leczenia paklitakselem (80 mg/m^2 w jednogodzinnym wlewie), podawanego co tydzień przez 3 tygodnie i karboplatyny podawanej w 1. dniu cyklu ($n=317$). Głównym punktem końcowym badania była ocena czasu wolnego od progresji choroby. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zostało zarejestrowane w bazie danych ClinicalTrials.com pod numerem NCT00226915.

Wyniki. Spośród 637 włączonych chorych 631 spełniało kryteria leczenia i zostało włączonych do analizowanej grupy (312 i 319 chorych odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej). Mediana czasu do progresji była dłuższa w grupie badanej niż w kontrolnej, odpowiednio 28 miesięcy (95% przedział ufności od 22,3 do 35,4) i 17,2 miesiąca (95% przedział ufności od 15,7 do 321,1), współczynnik ryzyka 0,71 (95% przedział ufności od 0,58 do 0,88; $p=0,0015$). Udział całkowitych przeżyć po trzech latach był wyższy w grupie badanej niż kontrolnej, odpowiednio 72,1% i 65,1% (współczynnik ryzyka 0,75; 95% przedział ufności od 0,57 do 0,98; $p=0,03$). Przedwcześnie leczenie zakończyło 165 i 117 chorych odpowiednio z grupy badanej i kontrolnej. Powody zakończenia były podobne w obu grupach, za wyjątkiem większej liczby działań niepożądanych w ramieniu badanym niż kontrolnym (odpowiednio 113 i 69 chorych). Najczęstszym działaniem niepożądanym była neutropenia, która wystąpiła u 286 (92%) i 276 (88%) chorych w grupach badanej i kontrolnej. Częstość występowania anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia była wyższa w grupie leczonej intensywnie niż w ramieniu standardowym, odpowiednio 214 (69%) i 137 (44%), $p<0,0001$. Częstość występowania innych działań niepożądanych była zbliżona.

Wnioski. Schemat ze zintensyfikowanym podawaniem paklitakselu wraz z karboplatyną poprawia czas przeżycia w porównaniu do leczenia standardowego i stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych na zaawansowane postacie nabłonkowego raka jajnika.

Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study

Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C i wsp.

Lancet 2009; 374: 1432-1440

W kilku dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano skuteczność, dobrą tolerancję i prostotę podawania pemetreksedu, cytostatyku o działaniu antyfolianowym, w leczeniu chorych na zaawansowane postacie niedrobnokomórkowego raka płuca. Oceniono skutecz-

ność podawania tego leku w leczeniu podtrzymującym u tych chorych.

Metody. Przeprowadzono randomizowane badanie III fazy w 83 ośrodkach w 20 krajach. 663 chorych w IIIB i IV stopniu zaawansowania z progresją po leczeniu czterema cyklami chemioterapii, zawierającej związki platyny przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do leczenia pemetrekselem (500 mg/m², dzień 1.) i najlepszego leczenia objawowego (n=441) lub do placebo i najlepszego leczenia objawowego (n=222). Leczenie prowadzono w 21-dniowych cyklach do progresji choroby. Schemat randomizacji był oparty na metodzie minimalizacji Simona i Pococka. Zastosowano podwójne zaślepienie badania. Wszyscy chorzy otrzymywali witaminę B₁₂, kwas foliowy i deksametazon. Głównym punktem końcowym badania był czas do progresji choroby, a wtórnym całkowity czas przeżycia. Wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w bazie ClinicalTrials.gov pod numerem NCT00102804.

Wyniki. Analizie poddano wszystkich chorych objętych randomizacją. Zastosowanie pemetreksedu znacząco wydłużyło czas do progresji (4,3 miesiąca, 95% przedział ufności od 4,1 do 4,7), w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie najlepszego leczenia objawowego (2,6 miesiąca, 95% przedział ufności od 1,7 do 2,8; współczynnik ryzyka 0,5; 95% przedział ufności od 0,42 do 0,61; p<0,0001). Wydłużeniu uległ również całkowity czas przeżycia; 13,4 miesiąca (95% przedział ufności od 11,9 do 15,9) i 10,6 miesiąca (95% przedział ufności od 8,7 do 12; współczynnik ryzyka 0,79; 95% przedział ufności od 0,65 do 0,95; p=0,012) odpowiednio dla zastosowania pemetreksedu i placebo. Zaprzeszczenie leczenia z powodu niepożądanych działań leku było częstsze w grupie leczonej pemetrekselem niż placebo, odpowiednio 21 (5%) i 3 (1%) chorych. Poważne działania niepożądane, związane z podawaniem leku w trzecim lub wyższym stopniu natężenia, były częstsze w grupie z pemetrekselem niż placebo, odpowiednio 70 (16%) i 9 (4%) chorych (p<0,0001). Dotyczyło to zwłaszcza osłabienia, odpowiednio 22 (5%) i 1 (1%) chorych (p=0,001) oraz neutropenii, odpowiednio 13 (3%) i 0 (p=0,006). Nie było zgonów spowodowanych podawaniem pemetreksedu. Mniejsza liczba chorych w ramieniu z pemetrekselem otrzymywała leczenie po zaprzestaniu leczenia podtrzymującego, w porównaniu z grupą z placebo, odpowiednio 227 (51%) i 149 (67%), (p=0,0001).

Wnioski. Leczenie podtrzymujące pemetrekselem jest dobrze tolerowane oraz wydłuża czas przeżycia do progresji i całkowity czas przeżycia w porównaniu z placebo u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer

Rosell R, Moran T, Queralt C i wsp.

N Engl J Med 2009; 361: 958-967

Mutacje aktywujące genu receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) warunkują wysoką wrażliwość na zastosowanie erlotynibu i gefitinibu, inhibitorów kinazy tyrozynowej, w leczeniu chorych na zaawansowane postacie niedrobnokomórkowego raka płuca. Oceniono wykonalność masowych badań przesiewowych w kierunku obecności mutacji genu EGFR w tej grupie chorych oraz skuteczność leczenia z użyciem erlotynibu.

Metody. Od kwietnia 2005 r. do listopada 2008 r. przebadano nowotwory u 2105 chorych leczonych w 129 placówkach w Hiszpanii. Analizy prowadzono w jednym laboratorium centralnym. Chorzy, u których stwierdzono obecność mutacji, mogli być poddani leczeniu erlotynibem.

Wyniki. Mutacje EGFR stwierdzono u 350 spośród 2105 chorych (16,5%). Mutacje te były częstsze u kobiet (69,7%), u chorych, którzy nigdy nie palili papierosów (66,6%) i u których rozpoznano gruczolakoraka (80,9%) (p<0,001 dla wszystkich porównań). Stwierdzonymi mutacjami były: delecja w kodonie 19 (62,2%) i mutacja L858R (37,8%). Mediana całkowitego czasu przeżycia i czasu do progresji u 217 chorych leczonych erlotynibem wynosiła odpowiednio 27 i 14 miesięcy. Skorygowane współczynniki ryzyka wynosiły: 2,94 (p<0,001) dla czasu do progresji dla mężczyzn; 1,92 dla obecności mutacji L858R w porównaniu z delecją w kodonie 19 (p=0,02) i 1,68 dla obecności mutacji L858R w osoczym DNA w porównaniu z brakiem mutacji (p=0,02). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: umiarkowane nasilonie wysypka i biegunka. Toksyczność skórna 3. stopnia wystąpiła u 16 chorych (7,4%), a biegunka w tym stopniu nasilenia u 8 chorych (3,7%).

Wnioski. Duże badanie przesiewowe w kierunku obecności mutacji genu EGFR jest wykonalne i ma ono wpływ na wybór sposobu leczenia chorych.

Opracowali:

dr n. med. Anna Kowalczyk

dr n. med. Ewa Szutowicz

dr n. med. Krzysztof Konopa

dr n. med. Rafał Dziadziuszko